



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0022/2020

Rio de Janeiro, 13 de fevereiro de 2020.

Processo nº 5003356-45.2020.4.02.5101
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do 2º **Juizado Especial Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Micofenolato de Mofetila 500mg**.

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração do presente Parecer Técnico foram considerados os documentos médicos datados e mais recentes acostados ao Processo.
2. De acordo com formulário médico da Defensoria Pública da União (Evento1_ANEXO2_págs. 9 a 13), emitido em 06 de novembro de 2019 pela médica , a Autora apresenta **cirrose hepática por hepatite autoimune**, sendo prescrito **micofenolato de mofetila 2g/dia**, por tempo indeterminado. Não há alternativa terapêutica disponibilizada pelo SUS; a Autora apresentou toxicidade pela azatioprina (fornecido pelo SUS). Caso não seja submetido ao tratamento indicado pode ocorrer descompensação da hepatopatia crônica e óbito. A situação configura urgência. Foram mencionadas as seguintes Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **K76 – Outras doenças do fígado e K75.4 – Hepatite autoimune**.
3. Acostado ao Processo encontra-se documento médico do Hospital Federal dos Servidores do Estado (Evento 1_ANEXO2_págs. 15 e 16), emitido em 22 de outubro de 2019 pela médica supramencionada, no qual foi relatado que a Autora, 70 anos, apresenta cirrose hepática por hepatite autoimune, com ascite e hipertensão portal (varizes de esôfago de grosso calibre em uso de propranolol profilático). Vinha em uso de corticoterapia (com intolerância) e azatioprina, evoluiu com toxicidade pela azatioprina (pancitopenia) indicação de troca por **micofenolato 500mg 2 comprimidos ao dia**, devido a atividade histológica e laboratorial, sob risco de descompensação e óbito se não utilizar. Vem em uso de Tenofovir como profilaxia devido a Anti-HBE positivo e uso de imunossupressão.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 06 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 3.550/GM/MS, de 01º de novembro de 2018, dispõe, também, sobre



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.

3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.

4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012, relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).

5. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743, de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.

6. A Resolução SMS/RJ nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **hepatite autoimune** é uma doença necroinflamatória crônica do fígado, cujos agentes desencadeantes ainda não estão estabelecidos. A fisiopatogenia da doença é pouco conhecida, provavelmente decorrente da interação entre predisposição genética e agente desencadeador externo (infecciosos, drogas ou toxinas)¹.

2. As principais características da **hepatite autoimune** são um quadro histopatológico de hepatite de interface (periportal ou perisseptal), hipergamaglobulinemia, presença de autoanticorpos tissulares e responsividade a terapia imunossupressora na maioria dos casos. A história natural da doença e o prognóstico dependem do grau de atividade da doença e da presença ou não de cirrose. A mortalidade chega a 40% nos primeiros seis meses nos portadores de doença grave que não receberam terapia imunossupressora. A mortalidade em pacientes com cirrose não tratados é de 58% em 5 anos, sendo que a presença desta doença parece não influenciar na resposta terapêutica².

2. A **cirrose hepática** traduz-se por alteração estrutural da arquitetura do fígado após agressão inflamatória crônica e progressiva dos hepatócitos (células hepáticas), com sua consequente substituição por tecido fibroso (fibrose hepática). O órgão torna-se endurecido e a substituição do fígado por este tipo de tecido leva à perturbação do desempenho das suas funções habituais. A cirrose possui múltiplas etiologias, como ingestão excessiva de bebidas alcoólicas, hepatites virais, excesso de gordura no fígado (esteato

¹ SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Definição e aspectos clínicos: hepatite autoimune. Disponível em: <http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/FASC_HEPATO_33_FINAL.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2020.

² BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 14, de 9 de maio de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Autoimune. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria_Hepatite_Autoimune.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

hepatite não-alcoólica) e doenças mais raras (cirrose biliar primária, hepatite auto-imune, hemocromatose, etc)³. Na cirrose hepática, quando o tecido cicatricial bloqueia o fluxo de bile através dos dutos biliares, as gorduras, incluindo vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), não são bem absorvidas. Além disso, menos toxinas e produtos residuais são eliminados do corpo⁴.

3. O desenvolvimento da **ascite** é a consequência final de uma série de anormalidades anatômicas, fisiopatológicas e bioquímicas que ocorrem em pacientes com cirrose hepática⁵.

4. A **hipertensão portal** pode ser definida como aumento anormal de resistência ao fluxo sanguíneo dentro do sistema porta hepático, frequentemente observado na cirrose hepática e em situações com obstrução da veia porta⁶.

5. **Varizes esofágicas** são veias inchadas nas paredes do esôfago. Nas varizes a pressão nas veias inchadas é maior que o normal; o aumento da pressão pode romper as veias, resultando em sangramento súbito e grave. Varizes de esôfago são causadas pela hipertensão portal, e a causa mais comum de hipertensão portal é a cicatrização do fígado por alguma inflamação contínua (hepatite crônica). A cicatrização continuada do fígado leva a formação de tecido fibroso, condição chamada de fibrose⁷.

DO PLEITO

1. O **Micofenolato de Mofetila (MMF)** é um inibidor potente, seletivo, não-competitivo e reversível da inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH). Está indicado para: profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento da primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos receptores de transplantes renais alogênicos; profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco alogênico, na profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante hepático alogênico⁸.

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente destaca-se que o medicamento pleiteado **Micofenolato de Mofetila 500mg não possui indicação prevista em bula⁷** para o tratamento da situação

³ COUTO, O.F.M. Validação e comparação de testes laboratoriais simples como preditores de fibrose hepática em portadores de hepatite C crônica. 2007. 94 p. Trabalho em formato de coletânea de artigos (Curso de pós-graduação em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. Disponível em: <<https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/ECJS-73AGQL>>. Acesso em: 30 jan. 2020.

⁴ MANUAL MSD. Cirrose do fígado. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/doen%C3%A7as-hep%C3%A1ticas-e-da-ves%C3%ADcula-biliar/fibrose-e-cirrose-do-f%C3%ADgado/cirrose-do-f%C3%ADgado>> Acesso em: 30 jan. 2020.

⁵ ANDRADE JUNIOR, D.R., et al. Ascite - estado da arte baseado em evidências. Rev Assoc Med Bras, v. 55, n. 4, p. 489-496, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v55n4/a28v55n4.pdf>>. Acesso em: 30 jan. 2020.

⁶ BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. Descritores em Ciências da Saúde. Disponível em: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxisl660.exe/decsserver/?IsisScript=../cgi-bin/decsserver/decsserver.xis&task=exact_term&previous_page=homepage&interface_language=p&search_language=p&search_exp=Hipertens%3Eo%20Portal&show_tree_number=T>. Acesso em: 30 jan. 2020.

⁷ PROGASTRO. Varizes de esôfago. Disponível em: <http://progastrojoinville.com.br/enciclopedia/varizes_de_esofago>. Acesso em: 30 jan. 2020.

⁸ Bula do medicamento Micofenolato de Mofetila por EMS S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351136358200703/?substancia=19907>>. Acesso em: 30 jan. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

clínica apresentada pela Autora - **cirrose hepática por hepatite autoimune**, conforme relato médico (Evento1_ANEXO2_págs. 9 - 13, 15 e 16).

2. Foi verificado estudo de revisão sistemática publicado em junho de 2019 que avaliou as opções de tratamento da **hepatite autoimune** em idosos (a partir de 60 anos de idade). Entre os 1736 estudos encontrados, ao final da seleção foram obtidos 7 estudos, envolvendo 789 pacientes, entre estes 239 idosos. Primeira linha de tratamento foi corticosteroides isoladamente ou em associação com Azatioprina na maioria dos pacientes (87,6%), e apenas um estudo investigou o efeito da associação de corticosteroides com micofenolato de mofetila. Terapia padrão foi eficaz em induzir remissão em idosos. Falhas do tratamento e recaídas ocorreram com menor frequência nos idosos do que nas pessoas mais jovens⁹.

3. Verificou-se ainda revisão sistemática publicada em abril de 2019 que avaliou o uso do **micofenolato de mofetila** como segunda linha de tratamento na **hepatite autoimune**. Foram considerados 12 estudos compreendendo 397 pacientes, acompanhados em média por 34 meses, com dose de **micofenolato de mofetila** entre 0,5 e 4,0g/dia. A eficácia geral do medicamento foi alta. A resposta foi maior em pacientes que começaram o uso do medicamento devido a intolerância à terapia padrão. No geral, **micofenolato de mofetila** foi bem tolerado, com baixa taxa de descontinuação devido a efeitos adversos¹⁰.

4. Tendo em vista o exposto, elucida-se que **Micofenolato de Mofetila 500mg** pode ser utilizado no tratamento do quadro clínico da Autora. O uso, neste caso, é denominado “*off-label*”.

5. O uso off-label é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora (no Brasil a ANVISA), ou seja, não tem aprovação em bula para o tratamento de determinada patologia. Porém isso não implica que seja incorreto. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. A classificação de uma indicação como *off label* pode variar temporalmente e de lugar para lugar¹¹.

6. Quanto à disponibilização através do SUS, informa-se que o **Micofenolato de Mofetila 500mg é disponibilizado** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro

⁹ DURAZZO, M., et al. Autoimmune hepatitis treatment in the elderly: A systematic review. World J Gastroenterol, v. 25, n. 22, p. 2809-2818, 2019. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6580347/pdf/WJG-25-2809.pdf>>. Acesso em: 30 jan. 2020.

¹⁰ SANTIAGO, P. Systematic Review With Meta-Analysis: Mycophenolate Mofetil as a Second-Line Therapy for Autoimmune Hepatitis. Aliment Pharmacol Ther, v. 49, n. 7, p. 830-839, 2019. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30761563-systematic-review-with-meta-analysis-mycophenolate-mofetil-as-a-second-line-therapy-for-autoimmune-hepatitis/?from_term=%28%22autoimmune+hepatitis%22%5BAll+Fields%5D%29+AND+%28%22mycophenolate+mofetil%22%5BAll+Fields%5D%29&from_filter=publ.review&from_filter=publ.systematicreviews&from_sort=date&from_pos=2>. Acesso em: 30 jan. 2020.

¹¹ ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Uso off label* de medicamentos. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset%2Fview_content&_101_assetEntryId=352702&_101_type=content&_101_groupId=33836&_101_urlTitle=como-a-anvisa-ve-o-uso-off-label-de-medicamentos&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dlabel%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true>. Acesso em: 30 jan. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

(SES/RJ), por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadrem nos critérios do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Imunossupressão no Transplante Renal¹² e no PCDT para imunossupressão no transplante hepático em Pediatria¹³. Conforme o disposto no Título IV da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelece as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS.

7. Com base no exposto acima, cabe esclarecer que os medicamentos do CEAF somente serão autorizados e disponibilizados para as doenças descritas na Classificação Internacional de Problemas e Doenças Relacionadas à Saúde (CID-10) autorizadas. Assim, elucida-se que a dispensação do medicamento **Micofenolato de Mofetila 500mg não está autorizado** para as CID-10 declaradas para a Autora, a saber: **K76 – Outras doenças do fígado e K75.4 – Hepatite autoimune, inviabilizando que receba o medicamento por via administrativa.**

8. **Para o tratamento da Hepatite Autoimune**, o Ministério da Saúde publicou o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)**², no qual é preconizado o tratamento com os medicamentos **Prednisona comprimido 5mg e 20mg e Azatioprina comprimido 50mg**. Por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro disponibiliza, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadrem nos critérios de inclusão do referido protocolo, e conforme disposto no Título IV da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelece as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS, são disponibilizados os medicamentos acima mencionados.

9. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica – Sistema Hórus, verificou-se que a **Autora está cadastrada** no CEAF para a retirada dos medicamentos **Tenofovir 300mg e Azatioprina 50mg**, tendo efetuado a última retirada, do primeiro medicamento em 24 de janeiro de 2020, e do segundo medicamento em 25 de setembro de 2019.

10. Em documento médico foi relatado que a Autora “...vinha em uso de corticoterapia (com intolerância) e Azatioprina, evoluindo com toxicidade pela Azatioprina...” (Evento 1_ANEXO2_págs. 15 e 16).

11. No PCDT para tratamento da **hepatite autoimune (HAI)**, em relação ao medicamento **micofenolato** foi relatado que a melhor e mais recente evidência sobre tratamento de segunda linha da **HAI** disponível à época da elaboração do PCDT provinha de uma revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais que concluiu por benefício da associação do **micofenolato de mofetila** e prednisona na remissão histológica da doença. Porém, **o uso desses medicamentos deve ser analisada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade**².

¹²BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão no Transplante Renal. Portaria SAS/MS nº 712 - 13/08/2014. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Imunossupressao_TransplanteRenal.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2020.

¹³BRASIL. Ministério da Saúde. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para imunossupressão no transplante hepático em Pediatria. Disponível em:

<<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-imunos-tx-hep-ped-retificado-2013.pdf>>.

Acesso em: 30 jan. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

12. Entretanto, até o momento **Micofenolato de Mofetila 500mg não foi avaliado pela CONITEC** para o tratamento da situação clínica apresentada pela Autora – **Hepatite autoimune**¹⁴.

13. Em caráter informativo destaca-se que o medicamento pleiteado foi prescrito em posologias divergentes, a saber: **micofenolato de mofetila 2g/dia** (Evento1_ANEXO2_pág. 10) e **micofenolato de mofetila 500mg, 2 comprimidos ao dia – 1g/dia** (Evento1_ANEXO2_pág. 15). Desta forma, elucida-se a importância de o médico assistente esclarecer a posologia atualmente recomendada para a Autora.

É o parecer.

Ao 2º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

JULIANA PEREIRA DE CASTRO

Farmacêutica
CRF- RJ 22.383

MARCELA MACHADO DURAÓ

Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

¹⁴ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Tecnologias demandadas. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 30 jan. 2020.